Beiträge

zur

Kenntnis pflanzlicher Agglutinine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt

von

Fritz Assmann

aus Wilhelmshaven

1911

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität zu Rostock.

Referent: Prof. Dr. med. et jur. **R. Kobert.**

Dem Andenken meines Vaters

und

meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553620_0128

(Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock.)

Beiträge zur Kenntnis pflanzlicher Agglutinine.

Von

Fritz Assmann.

I. Kurze Übersicht über die bisherigen das Rizin betreffenden Arbeiten.

Die Tatsache, dass es pflanzliche Agglutinine gibt, ist von R. Kobert und seinem Schüler H. Stillmark 1887 gefunden worden, also zu einer Zeit, welche vor der Ära liegt, wo die Agglutination der Mikroben und die Agglutination der Blutkörperchen durch mikrobische Produkte bekannt geworden ist. Stillmarks Dissertation wurde in vermehrter und verbesserter Auflage in den von Kobert herausgegebenen Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat, Bd. III S. 59, 1889 abgedruckt. Von Kobert rührt auch die Vorschrift her, nach welcher sämtliches zu wissenschaftlichen Arbeiten bisher benutztes Handelsrizin dargestellt worden ist. Es stammt fast ausschliesslich von der Firma E. Merck in Darmstadt. Die Darstellung beruht auf der Methode des Aussalzens und der Abtrennung eines Teiles der Salze durch Dialyse. Nach verdienstvollen Untersuchungen von M. Jacoby, auf den ich nun noch wiederholt zu sprechen kommen werde, kann man das störende Begleiteiweiss durch ein besonders präpariertes Trypsin vorher wegverdauen und dann durch Aussalzen mit Ammonsulfat bei 60 %iger Sättigung das Rizin quantitativ niederschlagen. Alsdann folgt die Reinigung durch Dialyse. Diese Methode liefert ein Präparat, welches 20—30 % Salze zu enthalten pflegt. Will man auch diese wegdialysieren, so braucht man sehr viel Zeit, und während dieser treten, falls man nicht steril arbeitet, Zersetzungen ein. Aus diesem Grunde hat Kobert neuerdings für den Handel noch eine andere Vorschrift ausgearbeitet, welche ohne Aussalzen und ohne Dialyse einen Niederschlag zu gewinnen verstattet, der neben höchstens 10 % Salzen die Gesamtmenge des Rizins mit ein-

schliesst. Nach dieser arbeitet z. B. die Fabrik von Th. Schuchardt in Görlitz. Da diese Vorschrift auch für alle rizinähnlichen Stoffe brauchbar ist und von mir für alle nachstehend besprochenen Stoffe ausschliesslich verwendet worden ist, so werde ich sie weiter unten ausführlich besprechen. Einige Autoren reden noch von einem Rizin Jacoby's, welches von den Vereinigten chemischen Werken in Charlottenburg in den Handel gebracht werde[1]). Wie jedoch diese Firma selbst an Prof. Kobert berichtet hat, handelt es sich hier „gar nicht um ein auf chemischem Wege abgeschiedenes Rizin", sondern, wie die mikroskopische Untersuchung lehrt, lediglich um grob zerkleinerten Rizinuspresskuchen. Dass dieser enorm wirksam ist, haben Kobert und Stillmark ja längst dargetan. Gegen die Richtigkeit der Angaben von Kobert und Stillmark betreffs der Wirkung des Rizins auf Blutkörperchen ist nun neuerdings ein sehr schwerwiegender Einwand erhoben worden, der hier eingehend besprochen werden muss. Miessner und Rewald[2]) behaupten nämlich, dass „Stillmark immer mit 10%iger Kochsalzlösung" statt mit physiologischer gearbeitet hat. Da nun 10%ige Kochsalzlösung durch ihre enorm starke Hypertonie roten Blutkörperchen sofort viel Wasser entzieht und sie wirklich oder scheinbar agglutiniert, so würde, falls diese Angabe richtig ist, alles, was Kobert und Stillmark über Agglutination von Blutkörperchen namentlich des Rindes, von der an der betreffenden Stelle die Rede ist, in nichts zusammenfallen. Auf eine Anfrage von Prof. Kobert, wo denn die Angabe stehe, dass Stillmark statt physiologischer Kochsalzlösung 10%ige benutzt habe, antworteten die genannten Autoren am 18. August 1909 folgendes: „Uns ist tatsächlich ein Irrtum unterlaufen, denn die von uns gemeinte Stelle der Arbeit Stillmark's handelt nicht von einer Aufschwemmung von Blutkörperchen in 10%iger Kochsalzlösung, sondern von einer 10%igen Rinderblutserumlösung. Sachlich bleibt also die von Ihnen eruierte Tatsache der Konglutination der roten Blutkörperchen bestehen und hat von uns keine Widerlegung, sondern Bestätigung gefunden." Diese Zeilen, welche bisher ungedruckt geblieben sind, scheinen mir des Bekannt-

1) Miessner und Rewald, Die Konglutination der roten Blutkörperchen durch Rizinussamen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exper. Therapie Bd. 2 S. 327. 1909.

2) l. c. S. 328.

werdens dringend zu bedürfen, da sonst schwere Irrtümer hinsichtlich der Bewertung der Arbeit Stillmark's entstehen müssten.

Genauere Untersuchung des Rizins durch mehrere, unten noch zu nennende Autoren, die sich bei Jacoby[1]) zusammengestellt finden, haben den Beweis erbracht, dass man sich das nach Kobert dargestellte Rizin als ein Gemisch oder eine lockere Verbindung zweier Substanzen vorstellen kann, von denen die eine agglutinierend, die andere toxisch wirkt, d. h. dass man also ein Rizinagglutinin und ein Rizintoxin der Wirkung nach unterscheiden muss. Für meine nachstehende Arbeit ist diese Unterscheidung deshalb von besonderem Interesse, weil ich mit einer Reihe von Pflanzen gearbeitet habe, welche wohl ein dem Rizin analoges — nur schwächeres — Agglutinin, aber kein Toxin oder wenigstens fast kein Toxin enthalten.

In welche chemische Gruppe von Stoffen gehört nun das Rizin? Das nach Kobert und Stillmark dargestellte Rizin ist sicher eiweisshaltig. Ob die Gesamtmenge des Eiweisses in diesem Präparat nur Verunreinigung ist, darüber entstand ein interessanter wissenschaftlicher Streit. Durch die schon gestreiften Versuche von Jacoby, bei denen das Eiweiss vom Rizin abverdaut wurde, schien festgelegt zu sein, dass das Rizin — und mithin auch Abrin, Crotin und Robin — keine Eiweisskörper sind. Oppenheimer[2]) schrieb daher 1904: „Es ist also wieder eines der letzten Toxalbumine verschwunden, und damit dürfte dieser Begriff wohl auch nur noch historisches Interesse haben. Er hat in der Entwicklung dieser Fragen seine grosse Bedeutung gehabt, besonders indem er zuerst darauf hinwies, dass diesen Giften ganz andere Eigenschaften zukommen als den kristalloiden Giften; aber nun dürfte es wohl an der Zeit sein, ihm ein ehrenvolles Begräbnis zu bereiten, da er jetzt nur noch Verwirrung stiften kann." Doch schon im folgenden Jahr traten wieder Verteidiger der Eiweissnatur des Rizins auf den Plan: die Amerikaner Osborne Mendel und Harris[3]), die die Versuche Jacoby's einer scharfen Kritik unterzogen, besonders bezüglich der Reinheit seines Ausgangsmaterials und der negativen Eiweissreaktionen seiner reinen Rizinlösung, die nach ihrer Meinung, trotz Jacoby's gegenteiliger Meinung, viel

1) M. Jacoby, Rizin, Abrin, Robin. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung Bd. 1 S. 311. Jena 1907.

2) Die Fermente, Toxine und Antitoxine. 1904.

3) Americ. Journ. of Physiol. vol. 14 Nr. 1. 1905.

zu verdünnt war, um sichere Eiweissreaktionen geben zu können. Zur Reindarstellung ihres Rizins verzichteten sie auf die Verdauung und wandten nur umständliche, rein chemische Trennungsverfahren an. Als reines Rizin sprachen sie ein auf diesem Wege gewonnenes Albumin an, das, leicht löslich, überaus kräftige Gift- und Blutwirkungen entfaltete. Daraufhin gibt Jacoby in seiner letzten Publikation zu, dass die Eiweissnatur des Rizins weder bewiesen noch widerlegt ist. Damit waren die Forscher also wieder auf dem Standpunkte von Kobert und Stillmark angekommen.

Dieser Streit um die Eiweissnatur des Rizins schien im Jahre 1907 in überraschender Weise seine Erledigung zu finden, indem nämlich v. Liebermann[1]) mit der Behauptung hervortrat, dass das Rizin oder der agglutinierende Bestandteil desselben ein säureartiger Körper sei. Seine Beweise scheinen einfach und sehr plausibel, haben aber bald Kritiker gefunden in K. Meyer[2]), Guyot[3]), v. Eisler[4]), von denen letzterer unter anderem insbesondere auf die Untersuchungen von Landsteiner und seinen Mitarbeitern hinweist; nach diesem ist die Agglutination als ein Aufeinanderwirken von amphoteren Körpern aufzufassen, und es hat sich auch für Rizin ergeben, dass es sich im elektrischen Felde wie ein amphoterer Körper und nicht wie eine kolloidale Säure verhält. Ohne irgendwie in die Erörterungen einzugreifen, möchte ich nur darauf hinweisen, dass, wie Stillmark[5]) seinerzeit ausdrücklich betonte, von ihm niemals eine saure, sondern stets eine deutlich alkalisch reagierende und von Kobert immer eine neutrale Rizinlösung verwendet worden ist. Dass das käufliche Merck'sche Präparat sauer reagiert, gibt natürlich noch lange nicht die Berechtigung, dem reinen Rizin eine saure Natur zuzuschreiben.

Jedenfalls ist es wohl erlaubt, aus all dem Gesagten den Schluss zu ziehen: Das Problem, die chemische Natur der pflanzlichen Agglutinine völlig zu ermitteln, ist noch nicht als gelöst anzusehen. Vielmehr gilt auch hier, was Eisenberg[6]) in bezug auf

1) Arch. f. Hygiene Bd. 62 H. 4. 1907; Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47 H. 3.
2) Zentralbl. f. Bakt. Bd. 46 H. 4. 1908.
3) Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47 H. 5. 1908.
4) Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47 H. 5. 1908, und Bd. 48 H. 5. 1909.
5) l. c.
6) Zentralbl. f. Bakt. Bd. 41 S. 96. 1906.

die Seroagglutinine äusserte: „Wenn wir exakt sein wollen, haben wir bisher nur das Recht, nur von einer Agglutinationsfunktion zu sprechen, und wenn wir das hypothetische, materielle Substrat dieser Funktion als Agglutinin bezeichnen, so hat das nur die Bedeutung eines Symbols, das uns logische Operationen mit diesem Begriff erleichtern soll." Ich will hier einschalten, dass einige die Wirkung der pflanzlichen Agglutinine glauben von der echten Agglutination durch den Ausdruck Konglutination scheiden zu müssen. Mir scheint dies eine nicht notwendige Unterscheidung zu sein.

Dass das Rizin seiner Wirkung auf Tiere nach zu den Toxinen gehört, wurde von Ehrlich[1]) dadurch dargetan, dass er Tiere dagegen aktiv immunisieren konnte. Im Sinne der Chemie ist damit ja aber gar nichts gewonnen, denn Toxine sind Substanzen von ganz unbekannter Zusammensetzung. Solange das Rizin bei der Darstellung immer eiweisshaltig gewonnen wird, ist die ursprüngliche Vermutung von Kobert und Stillmark, dass es ein Toxalbumin sein kann, noch nicht sicher widerlegt. Dass der Eiweisskomplex nur locker anhängt, soll damit ja nicht bestritten werden.

Da wiederholt Toxine mit den Enzymen verglichen, ja für solche angesprochen sind, ist es von Interesse zu erfahren, dass schon Stillmark die Möglichkeit, dass das Rizin ein Enzym sei, offen liess. Durch Ehrlich's Entdeckung, dass man Tiere rizinfest machen kann, war Stillmark's Annahme von der Zugehörigkeit zu den Enzymen natürlich nicht widerlegt; denn es gibt ja auch eine Immunisierung gegen Enzyme, wie Emulsin, Pepsin, Trypsin. Liebermann[2]) hat dargetan, dass die agglutinierende Wirkung an sich keine Enzymwirkung ist, hat die Wirkung des Crotins, Rizins usw. auf Milch aber nicht berücksichtigt, die in enzymatischer Koagulation besteht und der z. B. durch Papain ähnlich ist. Cushny[1]) zog die Enzymnatur des Rizins ebenfalls in Zweifel; er kam zu der Ansicht, dass „das Rizinusgift sich von den Eiweissstoffen des Samens nicht trennen lässt, sondern entweder selbst ein Eiweisskörper ist oder wenigstens mit dem Eiweiss in einer Verbindung sich befindet, aus der es durch die gewöhnlichen Methoden nicht

1) Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche med. Wochenschrift 1891.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1905 S. 1301.

3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41 H. 6. 1898.

freizumachen ist". Er bestätigt also damit die Annahme Kobert's, dass es sich um ein Toxalbumin handeln kann. Neu ist bei seinen Versuchen, dass er zuerst dazu kam, die Wirkung in die oben schon kurz erwähnten zwei Komponenten zu zerlegen. Er stellte nämlich auf Grund seiner Versuche mit rizinfesten Tieren zum ersten Male die Behauptung auf, dass „die Giftwirkung mit der Blutwirkung nichts zu tun hat". In diesem Punkte schloss sich ihm Franz Müller[1]) an, der durch Pepsin-Salzsäure-Verdauung die agglutinierende Wirkung des Rizins verloren gehen sah, während die Giftwirkung erhalten blieb. Lau[2]) (unter Kobert) konnte ihm nicht beipflichten, fand vielmehr, dass bei seiner Versuchsanordnung sowohl Rizin wie Abrin und Robin durch mehrstündige wie mehrtägige Verdauung mittels Pepsin, Papayotin und Trypsin nicht in ihrer Blutwirkung geschwächt werden. Indes Jacoby[3]) bestätigte bis zu einem gewissen Grade Müller's Befund. Zur Isolierung des Rizins glaubt Jacocy[4]), wie schon oben erwähnt wurde, in der Verdauung mit Trypsin endlich das sichere Mittel gefunden zu haben Pepsin und Trypsin wirken nach diesem Autor also ganz verschieden. Das nach seiner Methode gereinigte Rizin hatte seine typische Giftigkeit voll bewahrt, ebenso sein Agglutinationsvermögen für rote Blutkörperchen. Trotzdem die von Jacoby auf vorstehende Weise gewonnene Lösung eine hohe Giftkonzentration besitzt, gab sie keine Eiweissreaktionen; jedoch wurde andererseits merkwürdigerweise dieses gereinigte Rizin durch nachträgliches, nochmaliges Behandeln mit Trypsin schnell zerstört. Nach Oppenheimer[5]) scheinen demnach die Eiweissspaltungsprodukte, welche vorher dem Rizin beigemengt waren, es vor der Zerstörung durch das Trypsin geschützt zu haben. Ganz analoger Weise wird ja auch jedes beliebige Nahrungseiweiss im Reagenzglasversuch durch Trypsin und Darmsaft viel weniger tiefgreifend gespalten als im Darmkanal, wo die abgespaltenen Aminosäuren fortwährend durch Resorption entfernt werden. Die von Kobert und Stillmark aufgestellte Behauptung, dass das Rizin bei innerlicher Darreichung aus dem angeführten Grunde wesentlich weniger giftig sei als bei subkutaner, besteht infolgedessen auch jetzt noch zu Recht. Die von den Land-

1) Arch. f. experm. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42 S. 302. 1899.
2) Über vegatabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901.
3) Beiträge z. chem. Physiol. und Pathol. Bd. 1 S. 51. 1901.
4) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46 S. 28. 1901.
5) Fermente, Toxine und Antitoxine 1904 S. 164.

wirten gemachten traurigen Erfahrungen mit durch Rizinus verunreinigten Futterkuchen zeigen jedoch, dass die Hauptmenge des Giftes bei unseren pflanzenfressenden Haussäugetieren bereits vor der Entgiftung durch die Enzyme des Pankreas und des Dünndarms zur Resorption und Wirkung kommt.

Nicht unwichtig ist zu wissen, dass beim Aufheben des Rizins in Form eines trocknen Pulvers das Begleiteiweiss rascher unlöslich wird als das Rizin. Man darf daher daraus, dass ein selbst dargestelltes oder ein käufliches Präparat sich in physiologischer Kochsalzlösung nicht rückstandlos auflöst, keineswegs schliessen, es sei verdorben. Man muss sich nur die Mühe machen, den ungelösten Rückstand erst mit Alkohol, dann mit Alkoholäther zu waschen, auf dem Filter zu trocknen, zu wägen und vom abgewogenen Rizin abzuziehen, ehe man den Rizingehalt der Lösung berechnet.

Alles im vorstehenden Gesagte ist zum Verständnis auch der von mir selbst dargestellten Substanzen notwendig.

Die Prüfung der Wirksamkeit des Rizins muss stets mittelst eines Doppelversuchs vorgenommen werden, nämlich erstens mittelst verdünnten defibrinierten Blutes bzw. gewaschener Blutkörperchen verschiedener Tierarten, und zweitens mittelst subkutaner oder intravenöser Einspritzung an lebenden Tieren. Die erste Versuchsreihe ergibt die Stärke der Wirkung des Agglutinins; die zweite Versuchsreihe ergibt die Stärke der Wirkung des Toxins. Natürlich muss man bei beiden Versuchsreihen die kleinste noch wirksame Dose feststellen. Falls man die Dosis nicht übermässig gross genommen hat, erfolgt selbst bei intravenöser Einspritzung der Tod niemals sofort. Das Tier macht vielmehr in den ersten Stunden einen durchaus normalen Eindruck. Erst nach einer Inkubationszeit, während der sich das Gift in den Zellen gewisser Organe verankert, tritt der Tod ein. Dies kann mehrere Tage dauern. Erfolgt der Tod nicht allzu schnell, so kann man starke Gewichtsabnahme und entsprechenden Stickstoffverlust feststellen. Diese Verhältnisse sind von F. Müller[1]) genau untersucht worden. Müller stellte auch fest, dass dicht vor dem Tode der Blutdruck sich stark erniedrigt. Die Atmung erlischt vor der Herztätigkeit. Bei grossen Dosen und geeigneten Tieren treten violente Durchfälle oft mit blutigen Beimischungen auf. Sehr wichtig ist der Sektionsbefund. Unter dem Peritoneum viscerale und im Netz sind bei grösseren Dosen oft

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42 S. 302. 1899.

Blutaustritte und seröse Durchtränkung nachweisbar. Rötung und Schwellung der Peyer'schen Plaques und Schwellung der retroperitonealen Lymphdrüsen an der Radix Mesenterii wie bei einer Darmmykose oder septischen Infektion sind selbst, wenn gar keine Durchfälle auftreten, oft vorhanden.

Bei Kühen gehören Durchfälle zu den auch schon nach minimalen Dosen auftretenden Erscheinungen. Die Ähnlichkeit der Sektionsbefunde mit denen bei Vergiftung durch Toxine wird von F. Müller[1]) von Gonsalves Cruz[2]), von Jacoby und anderen betont. Im Blute sind keine Veränderungen der roten Blutkörperchen, wohl aber viele Pseudolymphocyten wahrnehmbar. Daneben besteht auch Eosinophilie. Im Knochenmark fand Müller enormen Zerfall der Zellen; in Milz und Lymphdrüsen lassen sich Zerfallsprodukte eosinophiler und pseudoeosinophiler Zellen nachweisen. Die Leber zeigt zahlreiche nekrotische Herde, die nach Cruz mit den von Diphtherietoxin erzeugten identisch sind. Die Epithelien der Tubuli contorti und die Glomeruluszellen der Niere sind nach Müller durch Einlagerung glasiger Massen gequollen; Professor Kobert konnte sogen. vakuoläre Degeneration nachweisen. Am Herzen fand Cruz körnig-fettige Degeneration. Die letale Dose ist sehr gering. Bei dem nach dem Dialysenverfahren von ihm selbst dargestellten Rizin fand Kobert noch 0,03 mg pro Kilogramm Tier letal. Osborne, Mendel und Harris[3]) konnten durch fraktionierte Fällung eine Albuminportion abscheiden, von der noch 0,005 mg pro Kilogramm Kaninchen toxisch wirkte. Das beste von Jacoby[4]) erhaltene eiweissfreie Präparat wirkte etwa ebenso stark.

Dass das Rizin ausser auf Blutkörperchen auch auf einzelne andere isolierte Zellarten im Reagenzglas agglutinierend wirkt, hat Lau[5]) dargetan. Die toxische Wirkung im Körper lebender Tiere wird damit aber nicht erklärt. H. Meyer und R. Gottlieb[6]) rechnen das Rizin zu den Giften, welche zunächst ganz ohne Gewebszerstörung oder Nekrose nur die Gefässe verändern, sie

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42 S. 302. 1899; Ziegler's Beiträge Bd. 37.

2) Des altérations histol. dans l'empoisonnement par la ricine. Arch. de méd. erperim. 1899 p. 238.

3) Americ. Journ. of Physiol. 1905.

4) Hofmeister's Beiträge Bd. 1 ff.

5) Über vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901.

6) Die experim. Pharmakologie usw. S. 406. Berlin und Wien 1910.

durchlässiger machen und erweitern, also zu den spezifischen Gefässgiften. Professor Kobert kann dieser Angabe in ihrer Allgemeinheit nicht beistimmen, da der Blutdruck erst dicht vor dem Tode absinkt. Die genannten zwei Autoren sagen dann weiter, dass das Rizin für die Haut der Kaltblüter unschädlich ist, bei Warmblütern aber sehr heftig wirke. Auch dieser Angabe kann Professor Kobert, falls sie sich auf die Haut der Warmblüter beziehen soll, nicht beistimmen. Es soll aber zugegeben werden, dass die Stelle zweideutig ist. Nach Professor Kobert ist eine lokal reizende Wirknng des Rizins nur für Schleimhäute nachweisbar, wie z. B. für die Augenbindehaut, die Nasenschleimhaut, die Schleimhaut des Magendarmkanales, aber nicht für die intakte äussere Haut.

II. Kurze Übersicht über die sonstigen pflanzlichen giftigen Agglutinine.

1. Noch giftiger als das Rizin bei Applikation aufs Auge, aber ungiftiger bei subkutaner Einverleibung ist das Abrin der Paternostererbsen, d. h. der Samen von Abrus precatorius (Papilionac.). Auch bei diesem Gifte wurde die Agglutinationswirkung von Kobert[1]) entdeckt und von einem seiner Schüler, H. Hellin[2]), dann ausführlich beschrieben. Die Namen Abrin und Rizin stammen ebenfalls von Kobert. Die Nichtidentität des Abrins und Rizins geht nicht nur aus den nicht identischen anatomischen Befunden der vergifteten Tiere hervor, sondern wurde von Ehrlich[3]) dadurch aufs schlagendste bewiesen, dass er rizinfeste Mäuse mit Abrin und abrinfeste mit Rizin zu vergiften vermochte. Nach Ehrlich hat ferner das Abrin eine dem Rizin nicht zukommende merkwürdige Wirkung auf die äussere Haut oder genauer auf den Haarboden, infolge dessen es zu intensiver Enthaarung kommt. Eine Lösung von Abrin bzw. ein Auszug aus Abrussamen kommt auf Römers Veranlassung als Jequiritol und das Serum gegen Abrin immunisierter Tiere als Jequiritolserum zu augenärztlichen Zwecken in den Handel. Man soll damit bei Trachom und bei Kornealtrübungen Nutzen schaffen können.

1) Lehrbuch der Intoxikationen, I. Aufl., S. 456.

2) Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Diss. Dorpat 1891.

3) Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche med. Wochenschrift 1891 Nr. 44 S. 1218.

Hausmann[1]) vermochte nach der beim Rizin besprochenen Methode das Abrin durch Trypsinverdauung eiweissfrei zu machen. Pepsinsalzsäure wirkte auf das Agglutinationsvermögen des Abrins nicht ein, während für das Rizin dies im Gegensatz zu Lau behauptet worden war.

2. Unter Crotin versteht man die giftige Substanz der Presskuchen der Crotonsamen von Croton Tiglium)Euphorbiac.). Auch diese weder mit Abrin noch mit Ricin identische Substanz wurde im Institute von Professor Kobert gefunden und benannt. Die eingehendsten Versuche darüber stammen von Elfstrand[2]). Auch diese Substanz besitzt Eigenschaften, welche dazu berechtigen, sie als Enzym aufzufassen. So wirkt sie z. B. auf Milch energisch koagulierend. Die Wirkung auf Blut (defibriniert, 2%ig) ist überaus bemerkenswert, in dem z. B. das des Schweines, des Hechtes und des Frosches stark agglutiniert wird. Auf das des Rindes, Kalbes und Schafes wirkt das Crotin auch agglutinierend, aber nur schwach. Auf das des Menschen, Hundes, Meerschweinchens, der Ratte, des Huhnes, der Taube und Gans findet dagegen überhaupt keine Einwirkung statt, und das des Kaninchens sowie in geringerem Grade auch das der Katze wird hämolytisch beeinflusst, aber gar nicht agglutiniert. Nach Jacoby reagieren die einzelnen Individuen ein und derselben Spezies sehr ungleich auf Crotin, so dass stets mehrere Tiere zum Versuch herangezogen werden müssen. Bei subkutaner und intravenöser Injektion wirkt Crotin nach einer längeren Inkubationszeit für Warm- und Kaltblüter giftig, wenngleich für erstere weniger als das Rizin. Die Sektionsergebnisse erinnern an Rizin.

3. Das Robin ist der Giftstoff der Rinde der Robinia pseudoacacia. Die agglutinierende Wirkung auch dieses Toxins wurde im Institute von Professor Kobert gefunden und durch Lau[3]) beschrieben. Es gelang Ehrlich, auch gegen dieses Gift Tiere zu immunisieren. Die Handelspräparate dieser Substanz sind wenig wert. Neue Versuche darüber gedenkt Professor Kobert später anstellen zu lassen.

1) Hofmeister's Beiträge Bd. 2.

2) Über blutkörperchenagglutinierende Eiweisse. Görbersdorfer Veröffentlichungen, herausg. von R. Kobert Bd. 1 S. 11. 1898.

3) l. c.

III. Über die bisher beschriebenen relativ ungiftigen Agglutinine des Pflanzenreichs.

Das Verdienst, auf relativ ungiftige vegetabilische Agglutinine hingewiesen zu haben, gebührt Landsteiner und Raubitschek[2]) sowie v. Eisler und v. Portheim[3]). Erstere fanden solche in Bohnen, Erbsen, Linsen und Wicken. Da jedoch die Erbsen, Linsen und Wicken schwach wirkten, so kommen praktisch von diesen zu den Hülsenfrüchten gehörigen vier Samenarten nur die Bohnen von Phaseolus vulgaris in Betracht. Die Untersuchungen von v. Eisler und v. Portheim beziehen sich auf Solanaceen, und zwar auf die Samen einiger Daturaarten. Die Entdeckung von Landsteiner und Raubitschek gab Robert Veranlassung, die Versuchsergebnisse der Genannten durch Wienhaus[4]) bestätigen und erweitern zu lassen. Die Erstgenannten hatten aus den Samen von Phaseolus vulgaris, Pisum sativum, Ervum Lens und Vicia sativa das Agglutinin durch Extraktion mittelst der fünffachen Menge physiologischer Kochsalzlösung gewonnen. Leider lassen sich die Ergebnisse genannter Autoren nicht gut mit denen von Wienhaus und von mir vergleichen, weil bei jenen die Verdünnung angegeben wird, bei welcher noch partielle Agglutination auftrat, während Wienhaus und ich nur die Verdünnung angeben, bei welcher noch totale Agglutination auftrat. Was die Eigenschaften der Extrakte anlangt, so ermittelten Landsteiner und Raubitschek, dass daraus:

1. bei schwachem Ansäuern ein Niederschlag ausfällt, der nur wenig Agglutinine enthält, während deren Hauptmenge im Filtrate sich findet:

2. dass durch Alkohol die agglutinierenden Substanzen gefällt werden und bei ihrer Neulösung keine beträchtliche Einbusse an Wirksamkeit zeigen;

3. dass die agglutinierenden Substanzen durch Ammoniumsulfat aussalzbar sind. Die Agglutinine dialysieren nur schwer, aber leichter als Rizin. Gegen Salzsäure und Soda scheinen die Stoffe ziemlich resistent zu sein;

---

2) Bakt. Zentralbl. Bd. 45 H. 7. 1908.

3) Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie 1908 I. Teil 1. Abt. S. 151.

4) Biochem. Zeitschr. Bd. 18 H. 3—5. 1909.

4. das Bohnenextrakt übte eine präzipitierende Wirkung auch auf Serum z. B. von Hühner- und Pferdeblut aus, falls es mit mindestens dem gleichen Volumen der Stammlösungen versetzt wurde;

5. selbst bei peritonealer Einspritzung gelang es nicht, Meerschweinchen, Ratten oder Kaninchen zu vergiften. Nur Mäuse starben nach der sehr beträchtlichen Menge von 2 ccm in die Bauchhöhle;

6. Instillation in den Konjunktivalsack von Kaninchen hatte gar keine Wirkung.

Wienhaus konnte bei Extraktion der Samen mit der fünffachen Gewichtsmenge physiologischer Kochsalzlösung agglutinierend wirkende Auszüge aus verschiedenen Varietäten von Phaseolus vulgaris darstellen, und zwar aus der gewöhnlichen weissen Schminkbohne, aus der Flagelott-Wachsbohne, aus der Schlachtschwertstangenbohne, aus der Holsteinschen Perlbohne und aus der römischen Wachsbohne. Die Versuche wurden meist an Kaninchenblut angestellt.

Von anderen Phaseolusarten fand er die Auszüge z. B. aus Phaseolus erectus ebenfalls wirksam, aber in geringerem Grade.

Von Vicia Faba wurden sieben Varietäten, nämlich die amerikanische Puffbohne, die schottische Grantonbohne, die Weserpferdebohne, die Teverolle de Picardie, die Teverolle de Loraine, Kirsches Pferdebohne und die sogenannte Mondbohne, die mit der blausäurehaltigen von Phaseolus lunatus stammenden nicht verwechselt werden darf, untersucht und alle etwas wirksam gefunden. Das gleiche gilt von den ebenfalls zu Vicia faba gehörigen Unterarten Vicia mazaguna, unica, macrochloris, atra und circularis.

Von den Unterarten der Wicke, Vicia sativa, erwiesen sich als agglutininhaltig die gewöhnliche Futterwicke, die spanische, die dalekarlische Futterwicke, die aus Capetown und die weisssamige (leucosperma).

Von anderen Vicia-Spezies wurden als etwas wirksam Vicia villosa, hybrida, narbonnensis, lutea graminea, segetalis und pseudocracca gefunden.

In der Erbse, Pisum sativum, und in der Linse, Ervum Lens, war die Menge des Agglutinins gering.

Ungefähr ebenso schwach wirkte die Erderbse unserer Kolonien, Voandzeia subterranea und noch schwächer die

Vigna sinensis, welche in Italien als Fagiolo del Occhio kultiviert wird. In der Erdnuss, Arachis hypogaea, konnte sogar gar kein Agglutinin gefunden werden; ebensowenig gelang dies bei dem Samen von Cassia Absus, obwohl diese Pflanze mit Abrus nahe verwandt ist.

In der Soja hispida dagegen wurde ein relativ stark wirkendes Agglutinin nachgewiesen.

Es lag Wienhaus nun daran, über die wirksame Substanz der Auszüge aus den genannten Pflanzen sich Klarheit zu verschaffen. Da Verdünnen der Auszüge mit destilliertem Wasser (1 : 2) stets eine Fällung liefert, während sowohl der Niederschlag als das Filtrat wirksam ist, dürfte sowohl ein Albumin als ein Globulin vorhanden sein, welches agglutinierend wirkt.

Um diese wirksamen Substanzen in fester Form abzuscheiden, fällte Wienhaus in der unten noch zu besprechenden Weise mittelst Alkohol die Stammlösung aus, wusch den Niederschlag mit Alkohol, dann mit Äther und trocknete ihn im Vakuum. Was von diesem weissen Pulver sich in physiologischer Kochsalzlösung wieder lösen lässt, ist wirksam; was ungelöst bleibt, ist zum grössten Teil Begleiteiweiss. Wienhaus nennt die auf diese Weise aus den Bohnen von Phaseolus vulgaris gewonnene Substanz Phasin. Es empfiehlt sich, diesen Begriff dahin zu erweitern, dass alle bei Einspritzung unter die Haut relativ ungiftigen vegetabilischen Agglutinine als Phasine zusammengefasst und nur durch Zusätze zu diesen Namen genauer charakterisiert werden als Wachsbohnenphasin, Sojaphasin usw. Wienhaus hat einige solche bereits dargestellt. Bei ihnen lässt sich die Stärke der Wirkung durch ein einfaches Zahlenverhältnis ausdrücken. So wirkte Wachsbohnenphasin noch bei 12000facher Verdünnung auf 2—5%iges Menschenblut total agglutinierend. Bei dieser Zahlenangabe ist nicht einmal der ungelöst gebliebene Teil abgezogen. Rechnet man diesen ungelösten Teil auch nur zu 25% des Pulvers, so enthielt die filtrierte Lösung ja wesentlich mehr, als gerechnet worden ist, und statt 1 : 12000 müssen wir dann 1 : 16000 als Wirkungsgrenze ansetzen.

Auf die vielen anderen interessanten Ergebnisse der Arbeit von Wienhaus kann ich hier nicht eingehen, sondern muss auf das Original verweisen. Ich habe nur angeführt, was zum Verständnis meiner Versuche notwendig ist.

IV. Eigene Versuche mit Rizinussamen.

Um die Phasine mit Rizin besser vergleichen zu können, schien es uns notwendig, Rizinussamen nach der Phasinmethode zu verarbeiten. Dies geschah auf folgende Weise.

Frische Rizinussamen wurden enthülst und durch Pressen entölt. Ich bemerke ausdrücklich, dass auch ohne Entölen eine Verarbeitung möglich ist. 100 g des Presskuchens wurden unter allmählichem Zusatz von physiologischer (0,9%iger) Kochsalzlösung in der Reibschale zu 500 ccm Schüttelmixtur angestossen, 5 ccm Chloroform zugesetzt und das Ganze vielmals energisch durchgeschüttelt und 24 Stunden bei 38° gehalten. Dann wurde erst durch Leinwand koliert und alsdann durch Papier filtriert. Das Filtrat wurde portionsweise mit 96%igem Alkohol versetzt und der sich unmittelbar absetzende dicke weisse Niederschlag sofort auf Filtern gesammelt, abgesaugt und erst mit Alkohol, dann mit Äther gewaschen und unter der Luftpumpe so lange getrocknet, bis er sich zu einem feinen Pulver zerreiben liess. Er ist dann noch keineswegs ganz wasserfrei, sondern enthält annähernd je 10% Wasser und 10% Salze. Es empfiehlt sich, weder das Waschen mit Alkohol und Äther noch das Trocknen länger, als unbedingt nötig, fortzusetzen, da sonst leicht ein Teil der wirksamen Substanz mit dem Begleiteiweiss unwirksam wird.

Wie leicht einzusehen, ist dieses Rizinpräparat mit dem durch Aussalzen und Dialyse gewonnenen nicht identisch. Für mich kam es aber gerade darauf an, alle von mir zu prüfenden Samen in gleicher Weise zu verarbeiten und in gleicher Weise zu prüfen. Ich führe als Beweis der Wirksamkeit meines Rizins folgenden Versuch an.

Defibriniertes Meerschweinchenblut 5 ccm + physiol. 0,9%ige Kochsalzlösung 95 ccm. Von diesem Gemisch wurde in 10 Reagenzgläschen je 5 ccm eingefüllt und zu acht dieser Gläschen steigende Mengen von Rizin in je 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst gesetzt, so dass in jedem Gläschen gleichviel Blut und gleichviel Kochsalzlösung war. Zwei der Gläschen blieben zur Kontrolle ohne Gift. So ergibt sich folgendes Schema:

I.	5 ccm	5%iges	Blutgemisch	+	5 ccm	phys. Kochsalzlösung,	enth.	0 Gift
II.	5 „	5%iges	„	+	5 „	„	„	0,2 mg Rizin
III.	5 „	5%iges	„	+	5 „	„	„	0,4 „ „
IV.	5 „	5%iges	„	+	5 „	„	„	0,6 „ „
V.	5 „	5%iges	„	+	5 „	„	„	0,8 „ „

VI.	5 ccm	5%iges	Blutgemisch	+ 5 ccm	phys.	Kochsalzlösung,	enth.	0	Gift		
VII.	5 „	5%iges	„	+ 5 „	„	„	„	2	mg	Rizin	
VIII.	5 „	5%iges	„	+ 5 „	„	„	„	4	„	„	
IX.	5 „	5%iges	„	+ 5 „	„	„	„	6	„	„	
X.	5 „	5%iges	„	+ 5 „	„	„	„	8	„	„	

In Glas X war schon nach 15 Minuten totale Agglutination eingetreten, so dass durch ein Filter farblose Flüssigkeit abfloss. In Glas IX, VIII und VII war nach 1 Stunde die Agglutination völlig geworden und in Glas V, IV, III und II nach 6 Stunden. Danach war zu vermuten, dass die untere Grenze der Wirksamkeit noch nicht erreicht war. Ich stellte daher noch ein Glas mit 0,1 mg Rizin auf, und auch hier war nach 24 Stunden totale Agglutination zu konstatieren. Bei 0,5 mg Rizin war dagegen nur partielle Agglutination zu erzielen. Die Grenze der Wirksamkeit liegt also bei 0,1 mg : 10 ccm, d. h. bei 1 : 100000. Da das zur Bereitung der Giftlösung abgewogene Rizin[1]) sich keineswegs völlig löste, sondern nur zu 50%, so liegt die Grenze der Wirksamkeit bei 1 : 200000. Auch für Igelblut wurde eine starke Wirksamkeit, nämlich 1 : 60000, gefunden. Für Rinderblut fand ich bei ganz analogen Versuchen als Grenze 1 : 5000.

Es ist längst bekannt, dass Rizin auf Rinderblut und Hammelblut am schwächsten, auf Meerschweinchenblut aber am stärksten von allen Blutarten wirkt. So stellte z. B. Elfstrand folgende Reihe auf: Hammelblut 1 : 4000, Hühnerblut 1 : 10000, Hundeblut 1 : 20000, Menschenblut 1 : 25000, Katzenblut 1 : 40000, Schweineblut 1 : 80000, Taubenblut 1 : 160000, Meerschweinchenblut 1 : 160000. Ein anderes nach derselben Methode von Professor Kobert dargestelltes Rizin wirkte auf einige Blutarten sogar stärker als das von Elfstrand, nämlich auf Hühnerblut noch bei 1 : 30000, auf Menschenblut bei 1 : 44000 und auf Katzenblut bei 1 : 50000. Aus meinen Versuchen geht also hervor, dass das nach der Phasinmethode dargestellte Rizin aus Ricinus communis auf Blut in typischer Weise wirkt und, falls man den ungelöst bleibenden Teil abrechnet, nicht schwächer agglutiniert als das nach der Methode des Aussalzens und Dialysierens dargestellte.

Dass auch die toxische Komponente in dem nach der Phasinmethode dargestellten Rizin enthalten ist, dafür habe ich ebenfalls den experimentellen Beweis erbracht, wie folgende Versuche zeigen.

1) Natürlich ist der Wasser- und Aschengehalt mit in Rechnung zu ziehen

Ein Kaninchen von 950 g, welches das Lösliche aus 0,4 mg meines Rizins subkutan erhalten hatte, starb unter Lähmungserscheinungen nach 36 Stunden.

Sektion. Im grossen Netz zahlreiche an den Gefässen wie Weinbeeren hängende punktförmige Blutaustritte. Die retroperitonealen Lymphdrüsen geschwellt und gerötet. Die Peyerschen Plaques ebenfalls geschwellt, gerötet und von punktförmigen Blutaustritten durchsetzt. Im Dünndarm durchweg flüssiger, leicht rötlicher Inhalt. Im Blasenharn reichlich Eiweiss, Leukocyten sowie gekörnte und epitheliale Zylinder.

Ein kräftiger Hund von 15,4 kg erhält das Lösliche aus 2 mg meines Rizins subkutan am Rücken. In den ersten 24 Stunden ist er ganz normal. Nach 48 Stunden ist er krank, schwankt auf den Beinen und liegt meist still in der Ecke. Nahrung und Wasser nimmt er nicht mehr zu sich. Von Zeit zu Zeit hat er Anfälle von Leibschmerzen, bei denen er sich winselnd windet. Nach 60 Stunden erfolgt unter allgemeiner Lähmung der Tod.

Sektion. Im Magen eine ausgedehnte Flächenblutung. Das ergossene Blut haftet als teerartige Masse fest an den Wandungen. Die darunter befindliche Schleimhaut ist stark gerötet. Die Schleimhaut des oberen und mittleren Dünndarms ist stark gerötet und stellenweis ekchymosiert. Die retroperitonealen Lymphdrüsen gerötet, mässig geschwollen. Alle anderen Organe makroskopisch normal. Das Blut aus dem Herzen und den grossen Gefässen verhält sich gegen Rizin ganz wie normales Hundeblut; eine Immunisierung ist also nicht erfolgt. Im Harn der Blase Körnchenzylinder und weisse Blutkörperchen sowie viel Eiweiss.

Der Hund erhielt auf gelöstes Rizin berechnet weniger als 0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Diese zwei Versuche zeigen, dass das nach der Phasinmethode dargestellte Rizin für Kaninchen und Hunde in der typischen Weise toxisch wirkt.

Das S. 490 erwähnte käufliche Rizinpräparat von Jacoby, welches nach Miessner und Rewald ebenso stark wirken soll wie das Merck'sche Rizin, wurde von mir ebenfalls geprüft, und zwar an sieben verschiedenen Blutarten. Es wirkte durchweg schwächer als das nach der Dialysenmethode und als das nach der Phasinmethode dargestellte Rizin. Da Miessner und Rewald mit Rinder- und Schafblut fast keine Agglutination durch Rizin erhalten hatten, prüfte ich daraufhin gerade das von diesen Autoren

bevorzugte Jakoby'sche Präparat. Ich erhielt bei Hammelblut und bei isolierten Hammelkörperchen sowie bei Rinderblut und bei Kalbblut bei der Konzentration 1 : 1000 stets totale Agglutination. Ich kann daher die Angabe, dass diese Blutarten durch Rizin so gut wie nicht agglutiniert werden, nicht bestätigen. Man kann sie zum Nachweis von Rizin wohl mit benutzen, muss die rizinhaltige Flüssigkeit aber stets in relativ reichlichen Mengen verwenden. Igelblut wurde von meinem Rizin noch bei 1 : 20000 total agglutiniert. Wir werden sehen, dass diese Blutart bei allen noch zu nennenden Agglutininen viel stärkere Konzentration erfordert. Ebenso ist bei Aalblut meist eine hohe Konzentration, hier eine von 1 : 1000, erforderlich.

Von den Samen von Ricinus spectabilis ist behauptet worden, sie seien unwirksam. Das Original dieser Angabe ist mir unbekannt. Ich kann daher nicht sagen, ob nur gemeint ist, dass das daraus gepresste Öl keine abführende Kraft habe, oder ob auch die Presskuchen kein Rizin enthalten sollen. Ich entschied diese Frage durch den Versuch. Ein nach der Phasinmethode aus diesen Samen gewonnenes Rizin fand ich bei zehn Blutarten, nämlich bei Blut von Mensch, Kaninchen, Katze, Hund, Kalb, Schwein, Igel, Hammel, Huhn und Taube, wirksam. Abgesehen vom Aal- und Igelblut, wo eine Konzentration von 1 : 1000 (Aal) und 1 : 2000 (Igel) nötig war, trat bei 1 : 10000 bis 1 : 20000 stets totale Agglutination ein; auf Katzenblutkörperchen war die Wirkung sogar noch viel stärker. Ich muss daher behaupten, dass die Presskuchen auch von Ricinus spectabilis rizinhaltig sind.

Da Professor Kobert aus Deutsch-Südwestafrika frische, sehr grosse Exemplare sowohl von roten als schwarzen Rizinussamen, also von Ricinus communis var. ruber und niger, erhalten hatte, wurden ganz kleine Mengen von Rizin aus diesen beiden Varietäten nach der Phasinmethode dargestellt und an verschiedenen Blutarten geprüft. Das Ergebnis war, dass das Rizin aus beiden Varietäten an Stärke der agglutinierenden Wirkung z. B. auf Schweine-, Hunde-, Kaninchen- und Menschenblut dem Rizin aus der Stammart nicht nachsteht. Auch auf Kalbblut und Hammelblut wirkte das aus Ricinus niger prompt ein, und zwar noch bei 1 : 10000. Auf isolierte Blutkörperchen der Katze wirkte es ausser-

ordentlich viel stärker. Igelblut, welches, wie gesagt, schwer zu agglutinieren ist, wurde bei 1 : 2000 völlig agglutiniert.

Anhangsweise sei kurz erwähnt, dass Professor Kobert auch Abrin nach der Phasinmethode für mich dargestellt hat. Es wirkte bei meinen Versuchen auf Meerschweinchenblut noch bei 1 : 100000 total agglutinierend, auf alle übrigen Blutarten schwächer, am schwächsten auf Kalb- und Hammelblut (1 : 3300); Igelblut war hier empfindlicher.

V. Einige Nachprüfungen der Angaben von Wienhaus.

1. Phasin aus Phaseolus communis. Es musste von Interesse sein, ein Bohnenphasin, welches von Wienhaus benutzt worden war, nach mehr als einjährigem Aufheben nachzuprüfen. Die von Wienhaus gefundenen Zahlen für totale Agglutination von Warmblüterblut liegen zwischen 1 : 6000 (Hammel) und 1 : 35000 (Kaninchen); die von mir gefundenen zwischen 1 : 5000 und 1 : 40000. Das von Wienhaus nicht untersuchte Igelblut wird entsprechend dem beim Rizin Gesagten noch schwerer agglutiniert als das von Rind und Hammel, nämlich erst bei 1 : 1000. Auch Fischblut bedarf grosser Phasindosen. Wienhaus fand für Karpfenblut bei 1 : 600 nur partielle Agglutination; ich erhielt bei Flussaalblut und bei Karpfenblut bei 1 : 1000 noch eben völlige. Alles in allem ergibt sich aus meinen Versuchen, dass Bohnenphasin auch nach mehr als einjährigem Aufheben in Pulverform noch prompt wirkt. Von den alten Lösungen des Phasins waren im Laufe des Jahres einige verschimmelt, andere waren klargeblieben und erwiesen sich als noch prompt wirksam.

2. Phasin aus Saubohnen, von Wienhaus dargestellt, und als Lösung seitdem aufgehoben, zeigte bei mir einen Wirkungswert von 1 : 1000 bis 1 : 2000 für das Blut von Katze, Hund, Pferd, Schwein, Hammel, Igel, Taube und Flussaal. Wienhaus hatte für Kaninchenblut 1 : 1200 gefunden. Meine Versuche stimmen dazu und beweisen damit, dass das Präparat in Lösung haltbar ist.

3. Phasin aus Soja hispida, und zwar aus der gelblichen Stammart, hatte Wienhaus bei 1 : 3500 für Kaninchenblut wirksam gefunden. Ein von Professor Kobert für mich neu dargestelltes wirkte auf Kaninchenblut noch bei 1 : 5000 und auf Katzenblut sogar noch stärker, etwas schwächer dagegen auf Meerschweinchen-, Schweine- und Menschenblut sowie

auch auf Kalb- und Hammelblut (im Durchschnitt 1 : 1000). Die geringste Neigung, durch Sojaphasin agglutiniert zu werden zeigte Igelblut (1 : 250).

VI. Über einige bisher noch nicht dargestellte Phasine.

Es lag mir daran, genau nach der oben S. 16 wiedergegebenen Methode auch noch andere Phasine als Wienhaus darzustellen.

1. Aus Erbsen hatte Wienhaus nur Au-zuge dargestellt, diese aber nicht weiter verarbeitet, weil die Wirkung zu gering war. Ich fand, dass sich besser als die von Wienhaus benutzten käuflichen Erbsenpulver frische Markerbsen für derartige Versuche eignen. Es gelang mir, daraus ein Markerbsenphasin abzuscheiden, welches auf Meerschweinchenblut bei 1 : 6000, auf menschliches Leichenblut und auf frisches Aderlassblut bei 1 : 3000 bis 1 : 5000 total agglutinierend wirkte. Für Kaninchen- und selbst für Igelblut fand ich 1 : 2000, für Schweineblut 1 : 1600, für Kalb- und Hammelblut 1 : 1000. Von isolierten roten Blutkörperchen wurden die von der Katze und vom Hammel geprüft; erstere ergaben bei 1 : 6000, letztere bei 1 : 1000 totale Agglutination.

Ein in analoger Weise aus sogenannten Schalenerbsen gewonnenes Phasin wirkte auf Meerschweinchenblut noch etwas stärker, auf Menschenblut aber etwas schwächer als das Markerbsenphasin.

2. Von Platterbsen wurden drei Arten zur Herstellung eines Phasins benutzt, nämlich Lathyrus odorus, Lathyrus vernus und Lathyrus tingitanus. Die drei Phasine wirkten bei 1 : 1000 auf Blut von menschlichen Leichen, auf Katzen-, Pferde-, Hammel- und Aalblut total agglutinierend, auf isolierte Pferdekörperchen sogar noch bei stärkerer Verdünnung.

3. Ob die für Samen der Papilionaceen ausgearbeitete Vorschrift der Phasingewinnung auch für Solanaceen brauchbar sein werde, konnte man nicht wissen. Ich prüfte die Wirksamkeit eines von Professor Kobert dargestellten Phasins aus Datura Stramonium. Es wirkte am stärksten auf isolierte Blutkörperchen vom Kaninchen und vom Meerschweinchen (1 : 20000), auf das serumhaltige Blut dieser Tiere aber nur halb so stark. Auch auf das Blut von Hund, Kalb, Pferd (1 : 4000), Igel und Hammel (1 : 2000) war eine typische Wirkung nachweisbar.

Merkwürdigerweise ergaben Versuche mit Bilsenkrautsamen kein Ergebnis. Das Daturaphasin findet sich eben nur bei Daturaarten, was auch in Wien festgestellt worden ist.

Alle im vorstehenden erwähnten von mir und von Wienhaus dargestellten Phasine erwiesen sich bei subkutaner Einspritzung mässiger Mengen an Kaninchen als ungiftig.

VII. Über Canavalia ensiformis.

In der Abteilung der Phaseoleae gehört ausser Phaseolus und Soja auch die Gattung Canavalia. Sie ist bei uns in Europa unbekannt, weil sie nur in heissen Kliamaten gedeiht. Für unsere Kolonien und namentlich für Deutsch-Ostafrika hat sie eine grosse Bedeutung, da die Art Canavalia ensiformis D. C. dort sehr gut fortkommt und reichen Ertrag liefert. Professor Kobert hat sie aus dieser Kolonie (aus Amani) ganz frisch erhalten. Nach Dragendorff[1]) kommt sie auch in Südasien, Westindien und Venezuela vor. Der genannte Autor berichtet weiter, dass Hülsen und Samen als Gemüse, letztere aber auch arzneilich bei Frauenkrankheiten benutzt werden. Ferner könne aus den Samen auch Amylum dargestellt werden. Die Blätter dienten als Antarthriticum. Die nahe verwandte Canavalia virosa W. et Arn. sive Dolichos virosa Roxb., welche in Ostindien einheimisch ist, soll giftig sein. Professor Kobert erhielt die Canavalia ensiformis mit der Aufforderung, sich über ihre Bestandteile und ihre Verwendung als Nahrungsmittel für Menschen und Tiere zu äussern. Eine von M. Reich in unserem Institute ausgeführte Analyse ergab in den Samen 34% Eiweiss, 3,8% Fett und 16% Stärke. Das mikroskopische Bild der Stärke erinnert an das der Bohnenstärke. Im Ätherauszug des im Soxhlet'schen Apparate ausgekochten Samenpulvers lässt sich ausser Fett auch Phytosterin sowie eine Base nachweisen, die sich durch salzsäurehaltiges Wasser dem Ätherauszug entziehen lässt. Sie gibt in salzsaurer wässriger Lösung Niederschläge mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Jodjodkalium, Kaliumquecksilberjodid und Kaliumwismutjodid und charakterisiert sich dadurch als Alkaloid. Am reichlichsten ist der Niederschlag mit Phosphorwolframsäure. Über die Reindarstellung der Base kann ich, da das Material knapp ist, zurzeit noch nichts

1) Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten S. 333. Stuttgart 1898.

aussagen. Auf ihre Wirkung will ich, nachdem ich das Canavaliaphasin besprochen haben werde, kurz eingehen.

Die Darstellung eines Phasins aus den geschälten Samen gelang ohne grössere Schwierigkeit. Wie bei allen amylumreichen Samen stört freilich das gequollene Amylum die Filtration des Auszuges erheblich und macht quantitatives Arbeiten unmöglich. Das Ergebnis der Prüfung dieses Phasins an Blut war folgendes. Isolierte, gut gewaschene Blutkörperchen von Katze und Pferd waren ausserordentlich empfindlich dagegen; sie wurden noch bei 1 : 100 000 total agglutiniert. Die Reihenfolge der Blutarten, nach der Empfindlichkeit geordnet, ist eine etwas auffallende: Katze, Pferd, Meerschweinchen (1 : 30 000), Hund, Rind (1 : 20 000), Hahn (1 : 11 000), normaler Mensch (1 : 5 000), Kohlenoxydblut von menschlicher Leiche (1 : 2 000), Karpfen 1 : 800. Wenn bei vielfacher Wiederholung dieser Versuche sich auch noch einiges in diesen Zahlen ändern wird, so ist doch schon jetzt bewiesen, dass die Canavaliasamen ein agglutinierendes Phasin enthalten.

Bei subkutaner Einspritzung wirkte dieses Phasin an Fröschen (Temporarien und Esculenten), Kröten (Bufo cinereus), Meerschweinchen und Kaninchen bei Anwendung grosser Dosen giftig. Die Erscheinungen bestanden in kurz vorübergehender pikrotoxinartiger zentraler Erregung mit nachfolgender Lähmung des Nervensystems. Ich will jedoch auf die Einzelheiten hier nicht eingehen, da die Frage, ob hier etwa die basische Substanz der Samen mit dem Phasin niedergerissen war, nicht mit Sicherheit verneint werden kann. Für alle übrigen in vorstehender Arbeit beschriebenen Phasine gilt jedoch ausnahmslos der Satz, dass sie zwar ein der agglutinierenden Komponente des Rizins ähnliches, durch Eiweissfällung darstellbares wirksames Agens vorstellen, dass sie jedoch innerlich und sogar subkutan wirkungslos sind, also der Toxinkomponente des Rizins entbehren. Bis jetzt sind alle diese Phasine nur eiweisshaltig darstellbar. Wie weit sich dies Eiweiss wird abverdauen lassen, soll demnächst festgestellt werden. Auch andere naheliegende Fragen sollen noch Erledigung finden, namentlich die ob sich die Canavaliasamen auf bequeme Weise entgiften und für Ernährungszwecke verwenden lassen.

Lebenslauf.

Am 10. August 1881 wurde ich, Fritz Assmann, Sohn des verstorbenen Marine-Oberstabsingenieurs August Assmann, zu Wilhelmshaven in Ostfriesland geboren. Ich besuchte die Gymnasien zu Wilhelmshaven und Lübeck und verliess letzteres Ostern 1899 mit dem Zeugnis der Reife. Ich widmete mich dem Studium der Rechts- und Staatswissenschaften in Tübingen, Berlin und Greifswald. In Greifswald ergriff ich Ostern 1905 das Studium der Medizin und genügte gleichzeitig meiner Militärpflicht mit der Waffe.

Von Greifswald wandte ich mich nach Rostock, wo ich im Herbst 1908 die ärztliche Vorprüfung bestand. Ich beendigte mein Studium im März 1911.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Kobert, möchte ich auch an dieser Stelle für seine vielfachen Anregungen und für seine weitgehende liebenswürdige Unterstützung meinen ergebensten Dank aussprechen.